Prévention, diagnostic et prise en charge des infections au cours des MICI: recommandations ECCO 2021

T. Kucharzik et al

***Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 15, Issue 6, June 2021, Pages 879–913**

Dr Patrick FAURE,

Clinique Pasteur, Toulouse

CLINIQUE
Pasteur
TOULOUSE

LIENS D’INTERET

- Abbvie, Janssen, MSD, Pfizer, Takeda, Biogen, Amgen, Gilead, Roche, Celltrion, Sandoz, Ferring, Mayoli Spindler, Galapagos, Viatris, Provepharm, Nordic pharma, Fresenius Kabi

« Une infection opportuniste peut être définie comme une infection par un micro-organisme ayant une capacité pathogène habituellement limitée ou nulle dans des circonstances ordinaires mais dont la pathogénicité est amplifiée par le terrain immunitaire du patient et sa sensibilité aux infections. »

Facteurs de risque d'infections opportunistes

- **Traitements immunomodulateurs**, en particulier en **association** (EL1)
- **Comorbidités**
- Malnutrition et l'obésité
- L'activité de la MICI
- **L'âge avancé**

Traitements Immunomodulateurs et risque d'immunosuppression dans les MICI

Corticoïdes systémiques		> 20 mg/ j 2sem
Méthotrexate		> 20 mg/sem
Azathioprine /6MP		> 3mg / kg /j
Ciclosporine		
Tacrolimus		
Anti-TNF		
Ustékinumab		
Anti-JAK		
Védolizumab	Action sélective	

- immunosuppression légère
- immunosuppression modérée à sévère
- immunosuppression sélective

- **Association** : OR 2,5 à 14,5
- **Anti-TNF combo > Anti-TNF monothérapie > IS**
- Stéroides : infections fongiques
- Thiopurine : infections virales
- Anti-TNF : infections mycobactériennes, bactériennes et fongiques
- Védolizumab : infections entériques *CD*
- En Rhumatologie et dermatologie infections graves avec Anti TNF > Ustek et Tofacitinib

T Kucharzik et al, Journal of Crohn's and Colitis, 2021, 879–913

Infections virales et dépistage avant IS

- Dépistage sérologique au diagnostic (EL4) et surtout avant ou pendant un traitement immunosuppresseur (EL1) :
  - Hépatites A, B, C,
  - VIH
  - Epstein-Barr Virus, cytomégalovirus, virus varicelle-zona
- Frottis cervico utérin pour le dépistage d'une infection à papillomavirus humain (EL1) : risque accru de dysplasie cervicale de haut grade ou de cancer du col utérin par rapport à la population générale

Pathologies	Données cliniques	Examens complémentaires	Action à proposer	OK
PNEUMOCOQUE	Préciser si vaccination anti-pneumococcique. Si oui, date :		**Vaccination** polysaccharidique, possible en cours de traitement anti-TNF. Rappel tous les 3-5 ans.	☐
HERPES SIMPLEX	Rechercher un antécédent d'herpès oral ou génital.		Pas de contre-indication sauf infection sévère. **Antiviral** oral si herpès récidivant.	☐
VARICELLE/ZONA	Rechercher un antécédent de varicelle et/ou zona ; préciser si vaccination réalisée. Si oui, date :	Sérologie varicelle/zona en l'absence d'antécédent connu.	Pas de contre-indication sauf si infection VZV évolutive. **Vaccination** éventuelle, au moins 3 semaines avant anti-TNF.	☐
HEPATITE C	Rechercher infection VHC ou facteurs de risque.	**Sérologie C**	Pas de contre-indication. Surveillance conseillée.	☐
CYTOMEGALOVIRUS	Rechercher un antécédent d'infection à CMV.	Pas de test de détection, sauf si colite sévère. Dans ce contexte, rechercher une colite à CMV par des **biopsies coliques** si sérologie ou PCR sanguine positive.	Contre-indication temporaire si infection tissulaire à CMV.	☐
EPSTEIN-BARR VIRUS	Rechercher un antécédent d'infection à EBV.		Contre-indication temporaire si infection EBV cliniquement évolutive.	☐
GRIPPE SAISONNIERE	Préciser si vaccination annuelle contre la grippe saisonnière.		Proposer la vaccination anti-grippale (possible en cours de traitement anti-TNF).	☐
GRIPPE H1N1	Préciser si vaccination contre la grippe H1N1.		Proposer la vaccination anti-H1N1 (possible en cours de traitement anti-TNF).	☐
PAPILLOMAVIRUS HUMAIN (HPV)	Rechercher antécédent dysplasie du col utérin, condylomes.	Examen gynécologique avec frottis cervical.	Pas de contre-indication. Proposer la vaccination chez la jeune femme.	☐
FIEVRE JAUNE	Préciser si vaccination fièvre jaune au cours des 10 dernières années ou si voyage en zone d'endémie envisagé.		Contre-indication si vaccination contre la fièvre jaune réalisée il y a moins de 3 semaines.	☐

https://www.getaid.org/recommandations/cheklist-traitements-biologiques-petite-molecule

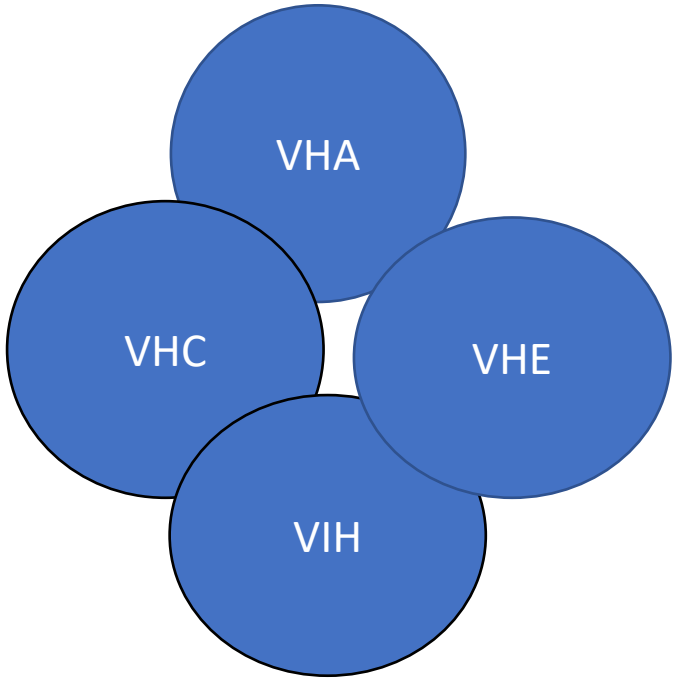
GETAID
Groupe d'étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif

JFHOD 16-19 MARS 2023 PALAIS DES CONGRÈS DE PARIS

Infections virales à risque faible sous IS

Vaccination : groupes à risque ou personnes voyageant dans des pays où l'hépatite A est endémique.
Prophylaxie post-exposition (vaccin et immunoglobuline 0,1 ml/kg) dans les 14 jours si non vacciné

A **traiter conformément aux directives nationales** [EL5].



Risque de progression vers une forme **chronique (>6 mois)** .
Le Génotype 3 : souvent responsable d'une maladie grave et notamment d'hépatite E chronique.
En cas de virémie > à 3 mois : Ribavirine

Traitement immunosuppresseur possible si sous traitement antirétroviral taux de CD4 stable et charge virale indétectable. Le nombre de CD4 doit être étroitement surveillé [EL4]

Infections Virales à risque élevé sous IS

VHB

Tous les patients atteints de MICI devraient être vaccinés contre le VHB pour atteindre un taux d'Ac anti-HBs > 10 UI/L (EL1)

Hépatite chronique B AgHBs+ : **traitement pré-emptif** 2 semaines avant TT IS /jusqu'à 12 mois après l'arrêt IS.

L'infection B occulte : **surveillance biologique (ADN, AgHBs et BH)** à 1 mois puis tous les 3 mois et jusqu'à 6 mois après arrêt TT

HSV

Forme orale ou génitale primaire et récurrente plus grave et étendue sous IS

Morbidité /mortalité +: rétinite, encéphalite, méningite, pneumonie, oesophagite, colite

Traitement : acyclovir, valacyclovir, famcyclovir, IV dans les formes à risque

Prophylaxie si crise récurrente (valacyclovir 500 mg/ j)

VZV
Fréquence
++

Facteurs de risque : âge, thiopurine, tofacitinib

Formes sévères de Zona : multi-dermatomique, disséminée, ou ophtalmique

➔Arrêt TT IS temporaire ou définitif à évaluer

Traitement anti viral recommandé pour toutes les formes :

zona non compliqué valacyclovir PO et si compliqué Acyclovir IV

Vaccination et VZV : recommandations Européennes

ECCO

Vaccin contre Le ZONA

~~**Le vaccin recombinant contre le zona** est recommandé chez les patients atteints de MICI, compte tenu de son efficacité et de son innocuité [EL3)~~

Si non disponible, **un vaccin vivant** contre le zona est recommandé chez les patients immunocompétents âgés de plus de 50 ans [EL4].

patient naïf du virus varicelle-zona

Vaccin varicelle = vaccin vivant

2 doses administrées avec 4 à 8 semaines d'intervalle.

Le schéma vaccinal doit être terminé au **moins 4 semaines avant le début du traitement immunosuppresseur**

JFHOD 16-19 MARS 2023 PALAIS DES CONGRÈS DE PARIS

La colite à CMV

- Aggrave le **pronostic** de la MICI (mégacolon toxique, colectomie..)
- **La dépister** dans les **MICI graves** et chez les patients **ne répondant pas** au traitement immunosuppresseur (EL2) ou **réfractaires** aux stéroïdes (EL3).
- **Biopsies coliques : immunohistochimie (IHC),** éventuellement la PCR tissulaire, ou les deux, sont essentielles pour confirmer l'infection colique active à CMV (EL2). Les résultats doivent être discutés en fonction du contexte clinique.
- **Pas de niveau seuil pour l'ADN sanguin et tissulaire** du CMV permettant de distinguer une infection latente d'une infection active. (> 250 copies/mL ou mg de tissu)
- Le traitement IS ne devrait pas être interrompu chez les patients MICI présentant une réactivation intestinale du CMV (EL3) sauf en cas d'infection à CMV disséminée symptomatique (EL 4).
- Les stéroïdes doivent être réduits (EL4). Un traitement antiviral doit être envisagé chez les patients réfractaires aux stéroïdes (EL3).

EBV : Epstein Barr Virus

- L'infection à EBV est associée à un risque accru de lymphome chez les patients EBV négatifs sous traitement immunosuppresseur, essentiellement avec les thiopurines [EL4].
- L'utilisation de thiopurines chez les patients EBV-IgG négatifs doit être soigneusement évaluée [EL5]

Papillomavirus humain (HPV)

Sous IS **risque d'infection persistante** par le HPV et à terme de cancer du col de l'utérus.
Les patientes doivent bénéficier d'un **dépistage annuel du cancer du col de l'utérus** [EL3].

La **vaccination prophylactique** contre le HPV est recommandée pour les jeunes femmes et les jeunes hommes atteints de MICI [EL2] **jusqu'à 19 ans et 26 ans chez les hommes HSH**.
La vaccination contre le HPV peut prévenir plus de 90 % des cancers causés par le HPV.

Virus de la grippe

- **Risque accru** de développer une infection grippale sévère [EL5].
- **Vaccination antigrippale annuelle** selon les directives nationales [EL5].

- **Traitement antiviral par inhibiteur de la neuraminidase** le plus tôt possible chez les patients immunodéprimés

- Dans les cas graves et compliqués **l'arrêt temporaire** de l'IS est fortement recommandé.

CAT des traitements immunomodulateurs et anti-viraux chez les patients atteints de MICI [EL4]

ECCO

Suspendre le traitement immunomodulateur lors d'infections à :

- varicelle
- Herpes simplex
- VZV disséminé
- MNI symptomatique
- d'ulcération cutanéo-muqueuse liée à l'EBV
- Grippe sévère
- en cas de rougeole [EL5] et de la COVID 19.

Débuter un traitement antiviral approprié lors d'infection à :

- Herpes Simplex
- VZV
- Grippe
- (SARS-CoV-2) paxlovid

JFHOD
16-19 MARS 2023
PALAIS DES CONGRÈS DE PARIS
JFHOD.COM

Mycobacteries Tuberculosis

- Sous biothérapies ou anti-JAK : risque augmenté de **réactivation de l'infection tuberculeuse latente (ITL)**
- La maladie peut être **plus sévère** que dans la population générale [EL2] avec des formes **extrapulmonaires.**
- Dépistage systématique avant l'instauration (EL1) et /ou le changement de traitement immunomodulateur (EL3).
- Chez les travailleurs du domaine de la santé sous anti-TNF[EL4] , le risque d'infection à *M. tuberculosis* est accru et un dépistage régulier de la tuberculose est conseillé [EL5].

T Kucharzik et al, Journal of Crohn's and Colitis, 2021, 879–913

- **Le diagnostic d'infection tuberculeuse latente** repose sur **l'association** :
  - de données cliniques du patient, de facteurs épidémiologiques,
  - d'une RT
  - IDR ou d'un **test de libération d'interféron gamma (IGRA)** (ou les deux) [EL5)
- Il est recommandé d'effectuer un **dépistage précoce au moment du diagnostic** de la MICI après arrêt des corticoïdes (3 semaines) et en période de poussée inflammatoire légère.
- Les patients avec un diagnostic **d'Infection tuberculeuse latente** avant un traitement immunomodulateur doivent être traités avec un schéma thérapeutique complet [EL1]. (rifinah 3 mois)
- Le traitement IS doit être **retardé d'au moins 4 semaines** après le début de la chimioprophylaxie, sauf en cas d'urgence clinique et après l'avis d'un spécialiste [EL5].
- En cas de *tuberculose maladie active*, le traitement par biothérapie ou à petites molécules doit être **retardé d'au moins 2 mois après le début du traitement antituberculeux**.

T Kucharzik et al, Journal of Crohn's and Colitis, 2021, 879–913

Infections pulmonaires bactériennes

- Les patients atteints de MICI ont un risque accru d'infection pneumococcique et un risque 2 à 3 fois plus élevé de maladie invasive à pneumocoque (méningite et bactériémie)
- La vaccination contre le pneumocoque est recommandée pour tous les patients atteints de MICI (EL3)
- Les patients sous IS (anti-TNF) avec une pneumonie doivent être testés pour *Legionella pneumophila* [EL4].
- En cas d'infection à *Legionella pneumophila*, les IS doivent être temporairement suspendus [EL5]
- En cas de pneumonie privilégier antibiotiques dirigés contre les légionelles, tels que les macrolides et les fluoroquinolones

T Kucharzik et al, Journal of Crohn's and Colitis, 2021, 879–913

Infections à *Salmonella* et *Listeria*

- Risque d'infections plus sévères à *Salmonella enteritidis* et *typhimurium* [EL4] et d'infections neurologiques à *Listeria monocytogenes.* [EL4]
- L'incidence des infections à *L. monocytogenes* est plus élevée chez les patients traités par anti-TNF [EL4]. Le traitement immunosuppresseur doit être temporairement suspendu [EL5]
- Le traitement de *L. monocytogenes* repose sur l'ampicilline, l'amoxicilline, ou en cas d'allergie à la pénicilline, triméthoprime/sulfaméthoxazole [TMP-SMX]
- La salmonellose se traite avec des antibiotiques de type fluoroquinolones ou C3G.
- **La prévention** des infections à *Salmonella spp* . et à *L. monocytogenes* repose sur une hygiène alimentaire et des choix alimentaires d'éviction (comme éviter les œufs crus, le lait non pasteurisé, le fromage au lait cru et la viande insuffisamment cuite ou crue).

JFHOD
16-19 MARS 2023
PALAIS DES CONGRÈS DE PARIS

Infections *à Clostridioides difficile (ICD)*

- Le dépistage de l'infection à *C. difficile* (CD) est recommandé à **chaque poussée de la maladie** et en particulier chez les patients sous IS [EL3]
- Le diagnostic d'ICD nécessite **la détection de *C. difficile* toxinogène dans les selles et un tableau clinique compatible (diarrhée).**
- **Un algorithme en deux étapes** avec un test initial très sensible (VPN élevée) (GDH ou PCR) suivi d'un second test à haute spécificité, tel que les dosages immuno-enzymatiques de la toxine A/B (VPP élevée) [EL3]
- **L'endoscopie n'est pas recommandée comme outil de diagnostic de l'infection à *C.difficile* dans les MICI.**
- **Le traitement de première ligne repose sur la vancomycine PO et ou la fidaxomicine**

Infections fongiques et à *Pneumocystis jirovecii*

- Le risque d'infection fongique systémique dans les MICI est faible.
- Les infections systémiques sont exceptionnelles, mais la mortalité est élevée [EL4].
- La **chimioprophylaxie** n'est indiquée que pour la prévention des Infections à *Pneumocystis jirovecii (PCP).*
- *Une prophylaxie standard* par TMP-SMX doit être fortement envisagée :
  - Sous **trithérapie immunosuppressive** [EL4]
  - Sous bithérapie immunosuppresseur, surtout si l'un d'entre eux est un inhibiteur de la calcineurine [EL4].
  - pour toute combinaison de corticostéroïdes à forte dose, et chez les patients avec une lymphopénie [EL5]

T Kucharzik et al, Journal of Crohn's and Colitis, 2021, 879–913

VACCINATIONS ET MICI sous immunomodulateurs

En gras vaccins **obligatoires** chez **les adolescents et nourrissons nés à partir du 1er janvier 2018**

VACCINS VIVANTS ATTENUES SONT CONTRE INDIQUES

- R.O.R
- Varicelle/zona vivant
- Fièvre jaune (anti-amaril)
- Polio orale
- BCG

réalisé ***4 semaines avant*** le début des immunosuppresseurs ou ***3 mois après*** leur arrêt.

LES VACCINS INACTIVÉS ET RECOMBINANTS SONT AUTORISES

Liste des vaccins recommandés

- **Diphtérie, Tétanos, polio sc, coqueluche**
- **Pneumocoque, Haemophilus,**
- **Méningocoque C,** *B et A*
- **Hépatite B** *et A*
- *HPV (Human papilloma Virus) fille et garçon*
- *Grippe saisonnière et H1N1*
- *COVID 19 (ARNm)*
- Fièvre typhoïde

ENTOURAGE proche d'un patient sous IS

A jour des vaccinations :

- Rougeole
- Varicelle
- Grippe

POINTS FORTS

- Les patients atteints de MICI traités par immunomodulateurs en particulier en association, sont à risque d'infections opportunistes. Les autres facteurs de risque sont la dénutrition, l'obésité, les comorbidités, l'activité de la maladie et l'âge avancé
- Le dépistage sérologique des hépatites A, B, C, du VIH, du virus d'Epstein-Barr, du cytomégalovirus, du virus varicelle-zona est recommandé pour tous les patients atteints de MICI au diagnostic et surtout avant un traitement immunomodulateur. Un frottis cervico utérin pour le dépistage du papillomavirus humain est également recommandé.
- Le risque augmenté de réactivation de l'infection tuberculeuse latente chez les patients traités par des biothérapies ou des inhibiteurs de JAK justifie un dépistage systématique avant l'instauration et /ou le changement de traitement immunomodulateur. Chez les travailleurs du domaine de la santé atteints de MICI sous anti-TNF, le risque d'infection à *M. tuberculosis* est accru et un dépistage régulier de la tuberculose est recommandé
- Les vaccinations contre le pneumocoque, la grippe, l'*Haemophilus influenzae B*, l'hépatite B et le Papillomavirus humain pour les garçons et les filles jusqu'à 19 ans sont recommandées chez les patients atteints de MICI sous immunomodulateur.
- Le dépistage de l'infection à *Clostridioides difficile* est recommandé à chaque poussée de la maladie chez les patients atteints de MICI, en particulier chez les patients recevant un traitement immunomodulateur.

Infections à *Clostridioides difficile (ICD)*

	Options de traitement*	Remarques
Épisode initial simple (10 jours de traitement)	VANCOMYCINE 125 mg par voie orale 4 fois par jour OU FIDAXOMICINE (FDX) 200 mg par voie orale 2 fois par jour	FDX moins disponible que VANCO
	OU métronidazole, 500 mg par voie orale 3 fois par jour	Si les médicaments ci-dessus ne sont pas disponibles
Initiale sévère (hypotension ou choc, iléus, mégacôlon)	VANCO 500 mg 4 fois par jour (par voie orale, sonde nasogastrique ou rectale) PLUS métronidazole intraveineux (500 mg toutes les 8 h)	Si iléus : envisager d'ajouter une instillation rectale de VANCO (lavement rétention : 500 mg dans 100 ml, 4 fois par jour)
Première récidive	VANCO 125 mg par voie orale 4 fois par jour pendant 10 jours	Si le métronidazole a été utilisé pour l'épisode initial
	Régime prolongé décroissant de VANCO (p. ex., 125 mg 4 fois par jour pendant 10 à 14 jours, 2 fois par jour pendant une semaine, une fois par jour pendant une semaine, puis tous les 2 ou 3 jours pendant 2 à 8 semaines) OU FDX 200 mg deux fois par jour pendant 10 jours	Si VANCO utilisée pour l'épisode initial
Deuxième récidive et suivantes	VANCO en régime décroissant OU VANCO 125 mg par voie orale 4 fois pendant 10 jours suivi de rifaximine 400 mg 3 fois par jour pendant 20 jours OU FDX 200 mg 2 fois par jour pendant 10 jours OU Transplantation de microbiote fécal	

T Kucharzik et al, Journal of Crohn's and Colitis, 2021, 879–913

COVID 19 et Immunomodulateurs : en bref

- Est-ce que les patients MICI ont un risque de maladie COVID 19 plus sévère ? **NON**
- Est ce que les traitements de la MICI confèrent un risque plus élevé pour les patients ?

  - SECURE IBD data base : les anti-TNF en monothérapie, anti-integrines , anti IL12/23 et le tofacitinib ne sont pas associés à des formes sévères de COVID-19.

- Lorsqu'un patient est testé positif pour la COVID 19 la poursuite du 5-ASA et du traitement immunosuppresseur doit être envisagée au cas par cas selon les connaissances actuelles [EL4]
- Un **traitement antiviral peut être débuté par PAXLOVID** chez les patients sous IM ou de plus de 60 ans. (DGOS 2022)
- L'utilisation des **vaccins à ARNm** est recommandée pour vacciner les patients atteints de MICI sous immunomodulateurs.

COVID-19 ECCO Taskforce, published February 12, 2021